

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

POSSIA 90 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ticagrelor 90 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Kulaté bikonvexní žluté tablety označené „90“ nad „T“ na jedné straně a bez označení na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Possia podávaný s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikován k prevenci aterosklerotických příhod u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem (nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu bez elevace segmentu ST [NSTEMI] nebo infarkt myokardu s elevací segmentu ST [STEMI]) včetně pacientů léčených a pacientů, kteří byli ošetřeni perkutánní koronární intervencí (PCI) nebo po koronárním arteriálním bypassu (CABG).

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba přípravkem Possia se zahajuje podáním jedné iniciální dávky 180 mg (dvě tablety po 90 mg) a dále se pokračuje dávkou 90 mg dvakrát denně.

Pacienti, kteří užívají Possia, by měli denně užívat také ASA, pokud není specificky kontraindikována. Po podání počáteční dávky ASA, se Possia podává s udržovací dávkou ASA 75-150 mg (viz bod 5.1).

Doporučuje se užívat Possia po dobu až 12 měsíců, pokud není přerušeno léčení klinicky indikováno (viz bod 5.1). Zkušenosti s podáváním po uplynutí 12 měsíců jsou omezené.

U pacientů s akutním koronárním syndromem (ACS) může předčasné přerušeno protidestičkové léčby, včetně Possia, vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulární smrti nebo infarktu myokardu v důsledku pacientova onemocnění. Předčasné ukončení léčby by proto mělo být vyloučeno.

Je třeba předcházet vynechání dávky. Pokud pacient zapomene na dávku Possia, užije 90 mg tabletu (další dávku) v pravidelném čase.

Pacienti léčení klopidoogrelem mohou být podle potřeby přímo převedeni na Possia (viz bod 5.1). Převedení z prasugrelu na Possia nebyl zkoumán.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s renální insuficiencí

U pacientů s poškozením ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Nejsou dostupné informace týkající se léčby dialyzovaných pacientů, a proto se podávání Possia u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s hepatální insuficiencí

U pacientů s mírným poškozením jater není nutná úprava dávky. Přípravek Possia nebyl hodnocen u pacientů se středním a závažným poškozením funkce jater. Použití u pacientů se středním a závažným poškozením jater je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Bezpečnost a účinnost Possia u dětí ve věku do 18 let ve schválené indikaci pro dospělé nebyla stanovena. Nejsou dostupná žádná data (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

K perorálnímu podání. Possia lze podat s jídlem i mimo jídlo.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku a kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.8).
- Patologické aktivní krvácení.
- Anamnéza nitrolebečního krvácení (viz bod 4.8).
- Střední až závažné poškození jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).
- Souběžné podávání tikagreloru se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, klarithromycinem, nefazodonem, rilonavirem a atazanavirem) je kontraindikováno, neboť souběžné podávání může vést k podstatnému zvýšení expozice tikagreloru (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

Ve stěžejní klinické studii PLATO fáze 3 ([PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18 624 pacientů) zahrnovala klíčová vylučovací kritéria zvýšené riziko krvácení, klinicky významnou trombocytopenii nebo anémii, dřívější krvácení do mozku, gastrointestinální krvácení v průběhu posledních 6 měsíců nebo velký chirurgický zákrok v posledních 30 dnech. Pacienti s akutním koronárním syndromem léčení Possia a ASA vykazovali zvýšené riziko velkého non-CABG krvácení a obecně krvácení vyžadující lékařský zásah, tj. malé + velké krvácení podle PLATO, ale žádné fatální nebo život ohrožující krvácení (viz bod 4.8).

Proto je třeba použití přípravku Possia u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení zvážit s ohledem na prospěch z pohledu prevence aterotrombotických příhod. Pokud je klinicky indikováno, Possia by měl být podáván opatrně u následujících skupin pacientů:

- Pacienti se sklonem ke krvácení (např. v důsledku nedávného traumatu, nedávného chirurgického výkonu, poruchy koagulace, akutního nebo recentního gastrointestinálního krvácení). Použití Possia je kontraindikováno u pacientů s aktivním patologickým krvácením u pacientů s anamnézou nitrolebečního krvácení a pacientů se středním až závažným poškozením jater (viz bod 4.3).

- Pacienti, kteří souběžně užívají přípravky, které mohou zvyšovat riziko krvácení (např. nesteroidní antirevmatika-antiflogistika (NSAID), perorální antikoagulancia a/nebo fibrinolytika v průběhu 24 hodin od podání přípravku Possia).

Nejsou dostupné informace o přípravku Possia týkající se hemostatického prospěchu po podání transfuze krevních destiček; cirkulující Possia může inhibovat infundované destičky. Souběžné podání Possia a desmopresinu nesnižuje dobu krvácení, a tak je nepravděpodobné, že by byl desmopresin účinný v klinické léčbě krvácivých příhod (viz bod 4.5).

Antifibrinolytická léčba (kyselina aminokapronová nebo kyselina tranexanová) a/nebo rekombinantní faktor VIIa mohou zvyšovat hemostázu. V léčbě přípravkem Possia lze pokračovat, pokud byl zjištěn důvod krvácení a krvácení je pod kontrolou.

Chirurgická léčba

Pacienti by měli být poučeni, že mají informovat lékaře a zubní lékaře, že užívají Possia před jakoukoliv plánovanou operací a předtím, než začnou užívat jakýkoliv nový léčivý přípravek.

U pacientů, kteří podstoupili koronární arteriální bypass (CABG) ve studii PLATO, měl přípravek Possia vyšší počet krvácení než klopido-grel, pokud byla léčba Possia přerušena v průběhu 1 dne před chirurgickým zákrokem, ale podobnou frekvenci závažných krvácení jako klopido-grel, když byla léčba přerušena 2 nebo více dnů před chirurgickým zákrokem (viz bod 4.8). Pokud je u pacienta plánována operace a není žádoucí protideštičkový účinek, je třeba Possia vysadit 7 dnů před operací (viz bod 5.1).

Pacienti s rizikem bradykardie

Na základě pozorování většinou asymptomatických komorových pauz v časných fázích klinického vývoje, byli pacienti se zvýšeným rizikem bradykardie (např. pacienti bez pacemakeru se syndromem nemocného sinu, AV bloádou 2. a 3. stupně nebo synkopou vyvolanou bradykardií) vyloučeni ze sítě studie PLATO hodnotící bezpečnost a účinnost přípravku Possia. Vzhledem k tomu, že jsou klinické zkušenosti s přípravkem Possia u těchto pacientů omezené, doporučuje se opatrnost (viz bod 5.1).

Dále je třeba opatrnosti, pokud je přípravek Possia podáván souběžně s léčivými přípravky, které vyvolávají bradykardii. Při souběžném podávání jednoho nebo více léčivých přípravků ve studii PLATO, které vyvolávají bradykardii (tj. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciového kanálu diltiazem a verapamil a 4 % digoxin) (viz bod 4.5) nebyly prokázány klinicky významné interakce.

V průběhu podstudie Holter studie PLATO mělo v akutní fázi ACS více pacientů léčených tikagrelorom než pacientů léčených klopido-grelem komorové pauzy ≥ 3 sekundy. Zvýšení komorových pauz v průběhu akutní fáze ACS detekovaných Holterem bylo vyšší u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHF) ve srovnání s celkovou studijní populací, ale nikoliv po jednom měsíci, nebo ve srovnání s klopido-grelem. S touto dysbalancí nebyly v této populaci pacientů spojeny žádné nežádoucí klinické konsekvence (včetně synkopy nebo voperování kardiostimulátoru) (viz bod 5.1).

Dušnost

Dušnost byla hlášena u 13,8 % pacientů léčených Possia a u 7,8 % pacientů léčených klopido-grelem. U 2,2 % pacientů zkoušejících uvedl, že dušnost je v příčinné souvislosti s léčbou přípravkem Possia. Dušnost je obvykle mírné až střední intenzity a často ustupuje bez nutnosti přerušit léčbu. Pacienti s astmatem/CHOPN mohou mít zvýšené absolutní riziko výskytu dušnosti při užívání přípravku Possia (viz bod 4.8). Tikagrelor se musí používat opatrně u pacientů s anamnézou bronchiálního astmatu a/nebo CHOPN. Mechanismus nebyl zjištěn. Pokud si pacient stěžuje na nově vzniklou, protrahovanou nebo zhoršující se dušnost, je třeba ji zevrubně zhodnotit a pokud není tolerována, je třeba léčbu Possia přerušit.

Zvýšení hladin kreatininu

V průběhu léčby přípravkem Possia se mohou zvyšovat hladiny kreatininu (viz bod 4.8). Mechanismus nebyl vysvětlen. Po jednom měsíci a dále podle obvyklé lékařské praxe je třeba kontrolovat funkci ledvin, se zvláštní pozorností věnovanou pacientům ≥ 75 let, pacientům se středně závažným /závažným poškozením funkce ledvin a pacientům léčeným ARB (blokátory angiotenzinových receptorů).

Zvýšení hladin kyseliny močové

Ve studii PLATO bylo u pacientů léčených tikagrelor zjištěno vyšší riziko hyperurikémie ve srovnání s pacienty léčenými klopido-grelem (viz bod 4.8). Je třeba opatrnosti, pokud je tikagrelor podáván pacientům s anamnézou hyperurikémie nebo dnové artritidy. Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat tikagrelor pacientům s nefropatií vyvolanou kyselinou močovou.

Další

Na základě vztahu pozorovaného ve studii PLATO mezi udržovací dávkou ASA a relativní účinností tikagreloru ve srovnání s klopido-grelem se nedoporučuje podávat Possia a vysoké udržovací dávky ASA (> 300 mg) (viz bod 5.1).

Souběžné podávání Possia s účinnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, klarithromycin, nefazodon, ritonavir a atazanavir) je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Souběžné podávání může vést k podstatnému zvýšení expozice přípravku Possia (viz bod 4.5).

Souběžné podávání tikagreloru a silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, dexamethason, fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) se nedoporučuje, neboť souběžné podávání může vést ke snížení expozice a snížení účinnosti tikagreloru (viz bod 4.5).

Souběžné podávání Possia a substrátů pro CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cisaprid a námelové alkaloidy) se nedoporučuje, neboť tikagrelor může zvyšovat expozici těmito léčivými přípravky (viz bod 4.5). Souběžné podávání Possia a simvastatinu nebo lovastatinu v dávkách vyšších než 40 mg se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Při souběžném podávání digoxinu a Possia se doporučuje pečlivé klinické a laboratorní monitorování (viz bod 4.5).

Nejsou dostupná data o souběžném podávání Possia a účinných inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp) (např. verapamil, chinidin, cyklosporin), které mohou zvyšovat expozici tikagreloru. Pokud nelze souběžné podávání vyloučit, je třeba opatrnosti viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tikagrelor je převážně substrátem pro CYP3A4 a mírným inhibitorem CYP3A4. Tikagrelor je též substrátem pro P-gp a slabým inhibitorem P-gp a může zvyšovat expozici k substrátům pro P-gp.

Vliv jiných léčivých přípravků na Possia

Léčivé přípravky metabolizované CYP3A4

Inhibitory CYP3A4

- Silné inhibitory CYP3A4 – souběžné podávání tikagreloru a ketokonazolu zvyšovalo C_{max} a AUC až 2,4krát, resp. 7,3krát. Hodnoty C_{max} a AUC aktivního metabolitu byly sníženy o 89 %, resp. 56 %. Jiné účinné inhibitory CYP3A4 (klarithromycin, nefazodon, ritonavir a atazanavir) budou mít pravděpodobně stejný vliv a jejich souběžné podávání s přípravkem Possia je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

- Středně silné inhibitory CYP3A4 – souběžné podávání diltiazemu a tikagreloru zvyšovalo hodnoty C_{max} o 69 % a AUC až 2,7krát u tikagreloru a snižovalo hodnotu C_{max} o 38 % a neměnilo AUC aktivního metabolitu. Nebyl prokázán vliv tikagreloru na plazmatické koncentrace diltiazemu. Lze očekávat, že jiné středně účinné inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, erythromycin a flukonazol) mohou mít podobný efekt a mohou být podávány souběžně s přípravkem Possia.

Induktory CYP3A

Souběžné podávání rifampicinu a tikagreloru snižovalo hodnoty C_{max} a AUC tikagreloru o 73 %, resp. 86 %. Hodnota C_{max} aktivního metabolitu zůstala nezměněna a hodnota AUC se snížila o 46 %. U jiných induktorů CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) lze očekávat snížení expozice Possia. Souběžné podávání tikagreloru a účinných induktorů CYP3A4 může snižovat expozici a účinnost tikagreloru (viz bod 4.4).

Další

Klinicko farmakologické interakční studie prokázaly, že souběžné podávání tikagreloru a heparinu, enoxaparinu a kyseliny acetylsalicylové nebo desmopresinu nemá vliv na farmakokinetiku tikagreloru nebo jeho aktivního metabolitu nebo na ADP indukovanou agregaci destiček ve srovnání se samotným tikagrelorem. Pokud je to klinicky indikováno, je třeba podávat léčivé přípravky, která ovlivňují hemostázu, v kombinaci s Possia opatrně (viz bod 4.4).

Nejsou dostupná data o souběžném podávání Possia s účinnými P-gp inhibitory (např. verapamil, chinidin, cyklosporin), které mohou zvyšovat expozici tikagreloru. Pokud je to klinicky indikováno, je třeba opatrnosti při souběžném podávání (viz bod 4.4).

Vliv Possia na jiné léčivé přípravky

Léčivé přípravky metabolizované CYP3A4

- *Simvastatin* – souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu zvyšovalo C_{max} a AUC simvastatinu o 81 %, resp. 56 % a zvyšovalo C_{max} a AUC kyseliny simvastatinu o 64 %, resp. 52 % s individuálním zvýšením až na 2-3násobek. Souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu v dávkách vyšších než 40 mg denně může vyvolat nežádoucí účinky simvastatinu a mělo by být zváženo z pohledu možného prospěchu. Nebyl prokázán vliv simvastatinu na plazmatické koncentrace tikagreloru. Possia může mít podobný vliv na lovastatin. Nedoporučuje se souběžné podávání Possia a simvastatinu nebo lovastatinu v dávkách vyšších než 40 mg (viz bod 4.4).
- *Atorvastatin* – souběžné podávání atorvastatinu a tikagreloru zvýšilo hodnoty C_{max} a AUC kyseliny atorvastatinu o 23 %, resp. 36 %. Podobný vzestup C_{max} a AUC byl pozorován u všech kyselých metabolitů atorvastatinu. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné.
- Nelze vyloučit podobný vliv na jiné statiny metabolizované CYP3A4. Pacienti zařazení do studie PLATO dostávali tikagrelor a různé jiné statiny bez problémů spojených s bezpečností, přičemž tyto přípravky užívalo celkem 93 % pacientů zařazených do studie PLATO.

Tikagrelor je mírný inhibitor CYP3A4. Souběžné podávání Possia a substrátů pro CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cisaprid nebo námelové alkaloidy) se nedoporučuje, neboť tikagrelor může zvyšovat expozici těmto léčivým přípravkům (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky metabolizované CYP2C9

Souběžné podávání Possia a tolbutamidu nemělo za následek změnu plazmatických koncentrací obou léčivých přípravků, což předpokládá, že tikagrelor není inhibitorem CYP2C9 a je nepravděpodobné, že by tikagrelor ovlivňoval metabolismus léčivých přípravků jako je warfarin a tolbutamid zprostředkovaný CYP2C9.

Perorální kontraceptiva

Souběžné podávání Possia a levonorgestrelu a ethinylestradiolu zvyšovalo expozici ethinyl estradiolu o asi 20 %, ale neměnilo farmakokinetiku levonorgestrelu. Nepředpokládá se klinicky významný vliv

na účinnost perorálního kontraceptiva, pokud je levonorgestrel a ethinylestradiol podáván souběžně s Possia.

Substráty pro P-glykoprotein (P-gp) (včetně digoxinu a cyklosporinu)

Souběžné podávání Possia zvyšuje $C_{\max}$ a AUC digoxinu o 75 %, resp. o 28 %. Průměrné minimální hodnoty koncentrací digoxinu byly při současném podávání tikagreloru zvýšeny o přibližně 30 % s jednotlivými až 2násobnými maximy. Hodnoty $C_{\max}$ a AUC tikagreloru a aktivního metabolitu se v přítomnosti digoxinu nemění. Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivé klinické a/nebo laboratorní monitorování, pokud se souběžně s Possia podávají léčiva s úzkým terapeutickým indexem a metabolismem závislým na P-gp, jako je např. digoxin nebo cyklosporin (viz bod 4.4).

Jiná souběžná léčba

Léčivé přípravky vyvolávající bradykardii

Při podávání přípravku Possia současně s léčivými přípravky, které vyvolávají bradykardii, se doporučuje opatrnost, vzhledem k pozorovaným a obvykle asymptomatickým komorovým pauzám a bradykardii (viz bod 4.4). Ve studii PLATO však při současném podávání jednoho nebo více léčivých přípravků vyvolávajících bradykardii (tj. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciového kanálu diltiazem a verapamil a 4 % digoxin) nebyly pozorovány klinicky významné nežádoucí účinky.

Ve studii PLATO byl přípravek Possia podáván souběžně s ASA, inhibitory protonové pumpy, statiny, betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptoru pro angiotenzin podle potřeby k dlouhodobé léčbě doprovodných onemocnění a krátkodobě také heparin, nízkomolekulární heparin a intravenózní inhibitory GpIIb/IIIa (viz bod 5.1). Neprokázalo se, že by docházelo ke klinicky významným nežádoucím interakcím s těmito léčivými přípravky.

Souběžné podávání Possia a heparinu, enoxaparinu nebo desmopresinu nemá vliv na parciální aktivovaný tromboplastinový čas (aPTT), aktivovaný koagulační čas (ACT) nebo výsledky stanovení faktoru Xa. Vzhledem k potenciálu farmakodynamické interakce je však třeba opatrnosti při souběžném podávání Possia a léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu (viz bod 4.4).

Vzhledem k hlášení kožního krvácení při podávání SSRI (tj. paroxetin, sertralin a citalopram) se doporučuje opatrnost při souběžném podávání SSRI a Possia, neboť může dojít ke zvýšení rizika krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy v plodném věku musí v průběhu léčby Possia užívat vhodnou antikoncepci, aby se předešlo otěhotnění.

Těhotenství

Neexistují nebo existují jen velmi omezené údaje o použití tikagreloru u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Possia se nedoporučuje v průběhu těhotenství.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly, že se tikagrelor a jeho metabolity vylučují do mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Musí se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání Possia s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

Tikagrelor nemá vliv na samčí nebo samičí plodnost u zvířat (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

S přípravkem Possia nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Očekává se, že Possia nemá žádný vliv nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a ovládat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost Possia u pacientů s akutním koronárním syndromem (UA, NSTEMI a STEMI) byla hodnocena ve stěžejní rozsáhlé studii fáze 3 PLATO ([PLA]Telet Inhibition and Patient Outcomes], 18624 pacientů), která srovnávala pacienty léčené přípravkem Possia (iniciální dávka 180 mg Possia a udržovací dávka 90 mg dvakrát denně) s pacienty léčenými klopido-grelem (iniciální dávka 300-600 mg a udržovací dávka 75 mg jednou denně), oba režimy v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a dalšími standardními terapiemi.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených tikagrelor-em byla dušnost, kontuze a epistaxe a tyto nežádoucí účinky se vyskytovaly ve vyšší frekvenci než ve skupině léčené klopido-grelem.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány ve studiích s přípravkem Possia (Tabulka 1).

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů. Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 – Nežádoucí účinky podle četnosti a třídy orgánových systémů (SOC)		
Časté	Méně časté	Vzácné
Třída orgánových systémů		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		
		Zvýšená hladina kyseliny močové ^a
<i>Psychiatrické poruchy</i>		
		Zmatenost
<i>Poruchy nervového systému</i>		
	Nitrolebeční krvácení ^b , závratě, bolest hlavy	Parestézie
<i>Poruchy oka</i>		
	Oční krvácení (nitrooční, do spojivky, do sítnice)	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		
		Krvácení z ucha, vertigo
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Dušnost ^c , epistaxe	Hemoptýza	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		

Tabulka 1 – Nežádoucí účinky podle četnosti a třídy orgánových systémů (SOC)		
Časté	Méně časté	Vzácné
Gastrointestinální krvácení ^d	Zvracení krve, krvácení z gastrointestinálních vředů ^e , krvácení z hemoroidů, gastritida, krvácení do dutiny ústní (včetně krvácení z dásní), zvracení, průjem, bolest břicha, nevolnost, dyspepsie.	Retroperitoneální krvácení, zácpa.
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		
Podkožní nebo kožní krvácení ^f , tvorba modřin ^g .	Rash, svědění.	
<i>Poruchy svalové, a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		
		Hemartróza [#] .
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		
	Krvácení do močových cest ^h .	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		
	Vaginální krvácení (včetně krvácení z dělohy).	
<i>Vyšetření</i>		
		Zvýšený sérový kreatinin.
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>		
Krvácení v místě výkonu ⁱ .	Krvácení po výkonu, krvácení.	Krvácení z poranění, traumatické krvácení.
<i>Poruchy imunitního systému</i>		
	Hypersenzitivita včetně angioedému	

Více odvozených nežádoucích účinků bylo v tabulce seskupeno a zahrnují lékařské termíny tak, jak je popsáno dále.

- ^a Hyperurikémie, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi.
- ^b Mozkové krvácení, nitrolebeční krvácení, krvácivá mozková příhoda
- ^c Dušnost, dušnost po fyzické námaze, klidová dušnost, noční dušnost.
- ^d Gastrointestinální krvácení, krvácení z konečníku, krvácení ze střeva, krev ve stolici, okultní krvácení.
- ^e Krvácení z gastrointestinálních vředů, krvácení ze žaludečních vředů, krvácení z dvanáctníkových vředů, krvácení z peptických vředů.
- ^f Subkutánní hematom, kožní krvácení, subkutánní krvácení, petechie.
- ^g Kontuze, hematom, ekchymóza, zvýšený sklon k modřinám, traumatický hematom.
- ^h Hematurie, přítomnost krve v moči, krvácení do močových cest.
- ⁱ Krvácení v místě punkce cévy, cévní hematom v místě punkce, krvácení v místě injekce, krvácení v místě punkce, krvácení v místě zavedení katetru.
- [#] Ve větvi s tikagrelorem (n = 9235) ve studii PLATO nebyly hlášeny žádné případy hematózy. Frekvence byla vypočtena za použití horní meze 95 % konfidenčního intervalu pro odhad bodu (na podkladě 3/X, kde X je celková velikost vzorku, tj. 9235). Výpočet je 3/9235, což se rovná frekvenci „vzácné“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácení

Celkový přehled krvácivých příhod ve studii PLATO je uveden v Tabulce 2.

Tabulka 2 – Odhad rizika krvácení podle léčby ve škále Kaplan-Meier

	Possia (%/rok) N=9235	klopidogrel (%/rok) N=9186	P
PLATO celkem velké	11,6	11,2	0,4336
PLATO velké fatální/život ohrožující	5,8	5,8	0,6988
Non-CABG PLATO velké	4,5	3,8	0,0264
Neprocedurální PLATO velké	3,1	2,3	0,0058
PLATO celkem velké + malé	16,1	14,6	0,0084
Neprocedurální PLATO velké + malé	5,9	4,3	< 0,0001
Definované podle TIMI-velké	7,9	7,7	0,5669
Definované podle TIMI- -velké + malé	11,4	10,9	0,3272

Definice kategorií krvácení:

Velké fatální/život ohrožující krvácení: klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o > 50 g/l nebo transfuze ≥ 4 ery mas; nebo fatální; nebo intrakraniální; nebo intraperikardiální se srdeční tamponádou; nebo s hypovolémickým šokem nebo těžkou hypotenzí vyžadující podání vosopresorů nebo chirurgický zákrok.

Velké ostatní: klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l nebo transfuze 2-3 ery mas; nebo významně invalidizující.

Malé krvácení: vyžadující lékařskou intervenci k zastavení nebo léčbě krvácení.

TIMI velké krvácení: klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o > 50 g/l nebo intrakraniální krvácení.

TIMI malé krvácení: klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l.

Possia a klopidogrel se neliší ve frekvenci PLATO velké fatální/život ohrožující krvácení, PLATO celkové velké krvácení, TIMI velké krvácení nebo TIMI malé krvácení (Tabulka 2). S přípravkem Possia se objevilo více PLATO kombinovaných velkých + malých krvácení ve srovnání s klopidogrelem. Několik pacientů ve studii PLATO mělo fatální krvácení: 20 (0,2 %) s Possia a 23 (0,3 %) s klopidogrelem (viz bod 4.4).

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost, rasa, geografická příslušnost, jiné ovlivňující podmínky, souběžná léčba a lékařská anamnéza, včetně předchozí mozkové cévní příhody nebo tranzitorní ischemické ataky, nemají předpovědní hodnotu ve vztahu k celkovému nebo neprocedurálnímu velkému PLATO krvácení. Nebyla identifikována žádná specifická skupina s rizikem jakéhokoliv krvácení.

Krvácení vztahující se k CABG: Ve studii PLATO mělo 42 % z 1584 pacientů (12 % kohorty), kteří podstoupili chirurgický zákrok voperování koronárního arteriálního bypassu (CABG) velké fatální/život ohrožující krvácení, což nepředstavuje rozdíl mezi léčebnými skupinami. Fatální CABG krvácení se objevilo u 6 pacientů v každé léčebné skupině (viz bod 4.4).

Non-CABG krvácení a krvácení, které není spojeno s výkonem: Possia a klopidogrel se neliší v non-CABG krvácení definovaném podle PLATO jako velké fatální/život ohrožující krvácení, ale krvácení definovaná podle PLATO jako celkem velká krvácení, TIMI velká, TIMI velká + malá jsou častější u tikagreloru. Podobně, pokud se neuvažují krvácení, která souvisejí s výkonem, je krvácení častější u tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem (Tabulka 2). Přerušení léčby v důsledku neprocedurálního krvácení bylo častější u tikagreloru (2,9 %) než u klopidogrelu (1,2 %; p < 0,001).

Intrakraniální krvácení: Více intrakraniálních krvácení bylo u tikagreloru (n=27 krvácení u 26 pacientů; 0,3 %) než u klopidogrelu (n=14 krvácení; 0,2 %), z nichž bylo 11 smrtelných krvácení u tikagreloru a 1 u klopidogrelu. Nebyl zjištěn rozdíl v celkovém počtu smrtelných krvácení.

Dušnost

U pacientů léčených Possia byla hlášena dušnost a pocit tíže na hrudi. Nežádoucí příhody (AEs) zahrnuté pod pojem dušnost (dušnost, klidová dušnost, dušnost při fyzické námaze, paroxysmální noční dušnost a noční dušnost) byly ve studii PLATO hlášeny u 13,8 % pacientů léčených tikagrelor a u 7,8 % pacientů léčených klopidoogrel. U 2,2 % pacientů užívajících tikagrelor a u 0,6 % pacientů užívajících klopidoogrel ve studii PLATO byla dušnost podle zkoušejícího lékaře v příčinné souvislosti s prováděnou léčbou a několik případů bylo závažných (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidoogrel) (viz bod 4.4). Většina hlášených případů dušnosti byla mírné až střední intenzity a většina byla hlášena jako jednotlivá epizoda brzy po zahájení léčby.

Ve srovnání s klopidoogrel mohou mít pacienti s astmatem/CHOPN léčení tikagrelor zvýšené riziko vývoje nezávažné dušnosti (3,29 % tikagrelor vs. 0,53 % klopidoogrel) a závažné dušnosti (0,38 % tikagrelor vs. 0,00 % klopidoogrel). V absolutních číslech je toto riziko vyšší než pro celkovou populaci studie PLATO. U pacientů s anamnézou bronchiálního astmatu a/nebo CHOPN je třeba podávat tikagrelor opatrně (viz bod 4.4).

Asi 30 % epizod odeznělo v průběhu 7 dnů. Do studie PLATO byli zařazováni pacienti s kongestivním srdečním selháním, chronickou obstrukční plicní nemocí nebo astmatem; tito pacienti a starší pacienti hlásili častěji dušnost. Celkem 0,9 % pacientů na Possia přerušilo léčbu studovaným přípravkem v důsledku dušnosti ve srovnání s 0,1 % pacientů užívajících klopidoogrel. Vyšší výskyt dušnosti ve skupině Possia není spojen s novým výskytem nebo zhoršením onemocnění plic nebo srdce (viz bod 4.4). Possia neovlivňuje funkční plicní testy.

Vyšetření

Zvýšení koncentrace kreatininu: Sérové koncentrace kreatininu ve studii PLATO byly významně zvýšené o > 30 % u 25,5 % pacientů, kterým byl podáván tikagrelor ve srovnání s 21,3 % pacientů, kterým byl podáván klopidoogrel a o > 50 % u 8,3 % pacientů, kterým byl podáván tikagrelor ve srovnání s 6,7 % pacientů, kterým byl podáván klopidoogrel. Elevace kreatininu > 50 % byly častější u pacientů > 75 let (tikagrelor 13,6 % vs. 8,8 % klopidoogrel), u pacientů s těžkým renálním poškozením při vstupu do studie (tikagrelor 17,8 % vs. 12,5 % klopidoogrel) a u pacientů užívajících souběžně ARB (tikagrelor 11,2 % vs. 7,1 % klopidoogrel). Léčebné skupiny se však navzájem nelišily, pokud jde o závažné nežádoucí renální účinky a nežádoucí účinky, které vedly k přerušení léčby studovaným přípravkem v uvedených podskupinách. Celkově byly renální nežádoucí účinky ve studii PLATO podobné mezi léčebnými skupinami; 54 (0,6 %) u tikagreloru a 43 (0,5 %) u klopidoogrelu.

Zvýšení koncentrací kyseliny močové: Koncentrace kyseliny močové v séru se u 22 % pacientů užívajících tikagrelor ve studii PLATO zvýšila na více než horní hranici normy ve srovnání s 13 % pacientů na klopidoogrelu. Průměrná sérová koncentrace kyseliny močové se zvýšila o přibližně 15 % u tikagreloru ve srovnání s přibližně 7,5 % u klopidoogrelu. Po ukončení léčby klesla tato hodnota u tikagreloru na 7 %, ale u klopidoogrelu nebyl pozorován pokles. Hlášené nežádoucí příhody hyperurikémie byly 0,5 % pro tikagrelor vs. 0,2 % pro klopidoogrel. Z těchto nežádoucích příhod bylo podle zkoušejícího v příčinné souvislosti s prováděnou léčbou 0,05 % pro tikagrelor a 0,02 % pro klopidoogrel. Nežádoucí příhody dnové artritidy byly hlášeny u 0,2 % případů pro tikagrelor a 0,1 % pro klopidoogrel; žádná z těchto nežádoucích příhod nebyla podle zkoušejícího v příčinné souvislosti s prováděnou léčbou.

4.9 Předávkování

Tikagrelor je dobře tolerován v jednotlivých dávkách až 900 mg. Ve studii se zvyšujícími se jednotlivými dávkami byla limitujícím faktorem dávky gastrointestinální toxicita. Dalšími klinicky významnými nežádoucími účinky, které se mohou objevit při předávkování je dušnost a komorové pauzy (viz bod 4.8).

V případě předávkování je třeba sledovat tyto potenciální nežádoucí účinky a uvažovat o monitorování EKG.

V současné době není známo antidotum účinků přípravku Possia a nepředpokládá se, že Possia lze odstranit dialýzou (viz bod 4.4). Léčba předávkování by měla zahrnovat standardní postupy místní lékařské praxe. Očekávaným účinkem při předávkování Possia je riziko dlouhodobějšího krvácení spojeného s inhibicí krevních destiček. Pokud dojde ke krvácení, je třeba zahájit standardní podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory agregace trombocytů kromě heparinu,
ATC kód: B01AC24

Mechanismus účinku

Possia obsahuje tikagrelor, který patří chemicky mezi cyklopentyltriazolopyrimidiny (CPTP). Jde o selektivního antagonistu receptoru pro adenosin difosfát (ADP). Účinkuje na P2Y₁₂ ADP receptoru, který může bránit aktivaci a agregaci destiček zprostředkované ADP. Tikagrelor je aktivní po perorálním podání a reverzibilně interaguje s destičkovým P2Y₁₂ ADP receptorem. Tikagrelor neinteraguje přímo s vazným místem pro ADP, ale interaguje s destičkovým P2Y₁₂ ADP receptorem a tím brání signální transdukcii.

Farmakodynamické účinky

Nástup účinku

U pacientů se stabilní koronární arteriální nemocí na ASA vykazuje tikagrelor rychlý nástup farmakologického účinku, což bylo demonstrováno průměrnou inhibicí agregace krevních destiček (IPA) v rozsahu asi 41 % 0,5 hodiny po podání iniciační dávky 180 mg tikagreloru, s maximem IPA účinku 89 % 2-4 hodiny po podání a přetrváváním účinku 2-8 hodin. Devadesát procent pacientů vykazovalo konečný rozsah IPA >70 % 2 hodiny po podání.

Odeznění účinku

Pokud je plánován výkon CABG, je riziko krvácení pro tikagrelor vyšší ve srovnání s klopido-grelem, pokud je léčba vysazena v době kratší než 96 hodin do výkonu.

Převod z jiné léčby

Převod z léčby klopido-grelem na tikagrelor má za následek absolutní vzestup IPA o 26,4 % a převod z tikagreloru na klopido-grel má za následek pokles absolutní hodnoty IPA o 24,5 %. Pacienti mohou být převedeni z klopido-grelu na tikagrelor bez ztráty protideštičkového účinku (viz bod 4.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studii PLATO bylo zařazeno 18 624 pacientů, kteří byli v průběhu 24 hodin od nástupu symptomů nestabilní anginy pectoris (UA), infarktu myokardu bez elevace úseku ST (NSTEMI) nebo infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) přijati a ošetřeni medikamentózně, nebo u nich byla provedena perkutánní koronární intervence (PCI), nebo voperováním koronárního arteriálního bypassu (CABG) (viz bod 4.1).

Při denní dávce ASA prokázal tikagrelor 90 mg dvakrát denně lepší výsledky než klopido-grel 75 mg denně v prevenci složeného cílového parametru kardiovaskulární [CV] smrti, infarktu myokardu [MI] nebo cévní mozkové příhody, s tím, že rozdíl byl hlavně u CV smrti a MI. Pacientům byla podána iniciační dávka 300 mg klopido-grelu (až 600 mg, pokud měli PCI) nebo 180 mg tikagreloru.

Tento rozdíl byl zaznamenán časně (absolutní snížení rizika [ARR] 0,6 % a relativní snížení rizika [RRR] o 12 % po 30 dnech) a léčebný efekt byl konstantní po celou dobu 12 měsíců, vedoucí k ARR 1,9 % za rok a RRR o 16 %. Tyto výsledky předpokládají, že je vhodné pacienty léčit tikagrelem po

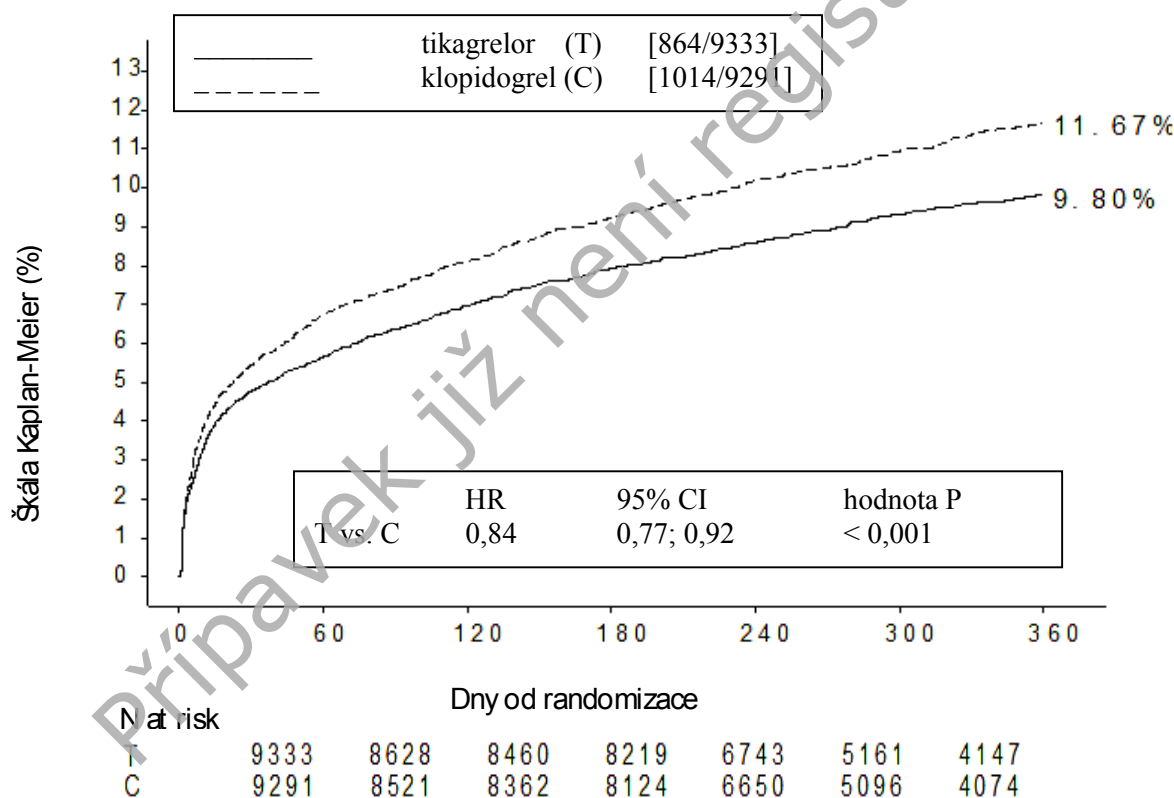
dobu až 12 měsíců (viz bod 4.2). Léčba 54 pacientů s ACS tikagrelorom namísto klopidoogrelem vede k prevenci 1 aterotrombotické příhody; léčba 91 pacientů vede k prevenci 1 CV smrti (viz Obrázek 1 a Tabulka 3).

Lepší léčebný efekt tikagreloru ve srovnání s klopidoogrelem je konzistentní v mnoha podskupinách, včetně tělesné hmotnosti; pohlaví; lékařské anamnézy diabetes mellitus, tranzitorní ischemické ataky nebo nehemoragické cévní mozkové příhody, nebo revaskularizace; souběžně podávaných léčiv zahrnujících hepariny, GpIIb/IIIa inhibitory a inhibitory protonové pumpy (viz bod 4.5); konečné diagnózy příhody (STEMI, NSTEMI nebo UA); a léčebné taktiky sledované při randomizaci (invazivní nebo farmakologická).

Slabě významná léčebná interakce byla pozorována s regionem, kde HR pro primární cílový parametr upřednostňuje tikagrelor mimo severní Ameriku, ale klopidoogrel v severní Americe, což reprezentuje přibližně 10 % celkové studované populace (hodnota $p=0,045$ pro tuto interakci).

Exploratorní analýza předpokládá možný vztah mezi dávkou ASA takového charakteru, že byla pozorována snížená účinnost tikagreloru se zvyšující se dávkou ASA. Dlouhodobá denní dávka ASA podávaná spolu s přípravkem Possia by měla být 75-150 mg (viz body 4.2 a 4.4).

Obrázek 1 ukazuje odhadované riziko do výskytu jakékoliv příhody ve složené primárním cílovém parametru účinnosti.



Obrázek 1 – Čas do prvního výskytu CV smrti, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody (PLATO)

Possia snižoval výskyt primárního složeného cílového parametru ve srovnání s klopidoogrelem jak v populaci UA/NSTEMI, tak STEMI (Tabulka 3).

Tabulka 3 – Výsledky příhod ve studii PLATO

	Possia (% pacientů s příhodou) N=9333	klopidogrel (% pacientů s příhodou) N=9291	ARR ^a (%/rok)	RRR ^a (%) (95% CI)	Hodnota P
CV smrt, MI (kromě němého MI) nebo cévní mozková příhoda	9,3	10,9	1,9	16 (8 ; 23)	0,0003
Invazivní taktika	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Neinvazivní taktika	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
CV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9 ; 31)	0,0013
MI (kromě němého MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Cévní mozková příhoda	1,3	1,1	-0,2	-17(-52; 9)	0,2249
Smrt ze všech příčin, MI (kromě němého MI) nebo cévní mozková příhoda	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
CV smrt, celkem MI, cévní mozková příhoda, SRI, RI, TIA nebo jiné ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Úmrtnost ze všech příčin	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Trombóza do definitivního stentu	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika = (1 – poměr rizik) x 100 %. Záporná hodnota RRR ukazuje na zvýšení relativního rizika.

^b kromě němého infarktu myokardu.

^c SRI = závažná rekurentní ischemie; RI = rekurentní ischemie; TIA = tranzitorní ischemická ataka; ATE = arteriální trombotická příhoda. Celkem MI zahrnuje němý MI, kde datum příhody je uveden jako datum, kdy byl odhalen.

^d nominální hodnota významnosti; všechny ostatní jsou formálně statisticky významné podle předdefinovaného hierarchického testování.

Podstudie Holter

V průběhu studie PLATO řešitelé prováděli u podskupiny téměř 3000 pacientů Holterovo monitorování všech komorových pauz a jiných arytmií. U přibližně 2000 pacientů bylo monitorování provedeno v akutní fázi ACS a po jednom měsíci. Primární sledovaným parametrem byl výskyt komorových pauz ≥ 3 sekundy. V akutní fázi mělo komorové pauzy více pacientů na tikagreloru (6,0 %) než na klopidogrelu (3,5 %), po jednom měsíci 2,2 %, resp. 1,6 % (viz bod 4.4). Zvýšení počtu komorových pauz v akutní fázi ACS bylo více vyznačeno u pacientů na tikagreloru s anamnézou chronického srdečního selhání (9,2 % vs. 5,4 % u pacientů bez této anamnézy; u pacientů na klopidogrelu 4,0 % s anamnézou chronického srdečního selhání vs. 3,6 % u pacientů bez této anamnézy). Tato nerovnováha se neprojevila po jednom měsíci: 2,0 % vs. 2,1 % pro pacienty na tikagreloru s- resp. bez anamnézy chronického srdečního selhání; 3,8 % vs. 1,4 % u klopidogrelu. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí klinické následky spojené s touto nerovnováhou (včetně voperování kardiostimulátoru) u této populace pacientů.

PLATO genetická podstudie

Genotypizace CYP2C19 a ABCB1 u 10285 pacientů ve studii PLATO poskytuje asociaci mezi genotypem a výsledky studie PLATO. Vyšší účinnost tikagreloru ve srovnání s klopido-grelem na snížení CV příhod nebyla významně ovlivněna CYP2C19 u pacientů s genotypem ABCB1. Podobně jako v celé studii PLATO, se neliší velká krvácení PLATO celkem mezi tikagrelem a klopido-grelem bez ohledu na CYP2C19 nebo ABCB1 genotyp. Velká non-CABG krvácení PLATO byla u pacientů s jednou nebo více chybějícími funkčními alelami CYP2C19 zvýšena u tikagreloru ve srovnání s klopido-grelem, ale byla podobná jako u klopido-grelu u pacientů bez ztracených funkčních alel.

Souhrnný kombinovaný parametr účinnosti a bezpečnosti

Souhrnný kombinovaný parametr účinnosti a bezpečnosti (CV smrt, MI, cévní mozková příhoda, nebo „celkem velké“ krvácení definované podle PLATO) ukazuje, že celkově lepší účinnost tikagreloru ve srovnání s klopido-grelem není negována velkými krváčovými příhodami (ARR 1,4 %, RRR 8 %; HR 0,92; $p=0,0257$) po dobu 12 měsíců po ACS.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Possia u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci (informace o použití u dětí viz body 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tikagrelor vykazuje lineární farmakokinetiku a expozice tikagreloru a aktivnímu metabolitu tikagreloru (AR-C124910XX) přibližně odpovídá podané dávce až do 1260 mg.

Absorpce

Absorpce tikagreloru je rychlá se střední hodnotou t_{max} přibližně 1,5 hodiny. Tvorba hlavního metabolitu v plazmě AR-C124910XX (též aktivní) z tikagreloru je rychlá se střední hodnotou t_{max} přibližně 2,5 hodiny. Po perorálním podání tikagreloru 90 mg nalačno je C_{max} 529 ng/ml a AUC je 3451 ng.h/ml. Poměr metabolitu a mateřské látky je 0,28 pro C_{max} a 0,42 pro AUC.

Průměrná absolutní hodnota biologické dostupnosti tikagreloru je odhadnuta na 36 %. Příjem stravy s vysokým obsahem tuků vedl k 21% zvýšení AUC tikagreloru a 22% snížení C_{max} aktivního metabolitu, ale neměl vliv na C_{max} tikagreloru nebo AUC aktivního metabolitu. Tyto malé změny mají pravděpodobně minimální klinické důsledky, a proto lze tikagrelor podávat s jídlem i mimo jídlo. Tikagrelor i jeho aktivní metabolit jsou substráty pro P-gp.

Distribuce

Distribuční objem tikagreloru v ustáleném stavu je 87,5 l. Tikagrelor a aktivní metabolit jsou z velké části vázány na plazmatické bílkoviny (>99,0 %).

Biotransformace

CYP3A4 je hlavním enzymem zodpovědným za metabolismus tikagreloru, tvorbu aktivního metabolitu a interakce se substráty pro CYP3A4 ve smyslu aktivace až inhibice.

Hlavním metabolitem tikagreloru je AR-CR124910XX, který je též aktivní, což bylo potvrzeno v podmínkách in vitro vazbou na destičkový P2Y₁₂ ADP-receptor. Systémová expozice aktivnímu metabolitu je přibližně 30-40 % expozice tikagreloru.

Eliminace z organismu

Hlavní cestou vylučování tikagreloru je eliminace jaterním metabolismem. Pokud je podán radioaktivně značený tikagrelor, vyloučí se průměrně 84 % radioaktivity (57,8 % do stolice, 26,5 % do moči). Z podané dávky se do moči vyloučí méně než 1 % tikagreloru a aktivního metabolitu. Hlavní cestou vylučování aktivního metabolitu je pravděpodobně biliární sekrece. Průměrný $t_{1/2}$ je přibližně 7 h pro tikagrelor a 8,5 h pro aktivní metabolit.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 75 let) byla ve srovnání s mladými pozorována vyšší expozice tikagreloru i aktivnímu metabolitu (přibližně o 25 % pro C_{max} i AUC) u pacientů s ACS ve srovnání s mladšími pacienty ve farmakokinetické populační analýze. Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Tikagrelor nebyl hodnocen u pediatrické populace (viz body 4.2 a 5.1).

Pohlaví

U žen ve srovnání s muži byla pozorována vyšší expozice tikagreloru a aktivnímu metabolitu. Rozdíly se nepovažují za klinicky významné.

Renální poškození

U pacientů se závažným renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin byla pozorována o přibližně 20 % nižší expozice tikagreloru a aktivnímu metabolitu (viz bod 4.2).

Hepatální poškození

U pacientů s mírným poškozením funkce jater byly hodnoty C_{max} , resp. AUC pro tikagrelor o 12 %, resp. 23 % vyšší ve srovnání se zdravými jedinci (viz bod 4.2). Tikagrelor nebyl studován u pacientů se středním a závažným poškozením jater. Použití tikagreloru u pacientů se středním a závažným poškozením jater je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Rasa

Pacienti asijského původu mají v průměru o 39 % vyšší biologickou dostupnost ve srovnání s kavkazskou populací. Pacienti, kteří se sami identifikují s černou populací mají o 18 % nižší biologickou dostupnost tikagreloru ve srovnání s kavkazskou populací. V klinicko-farmakologických studiích byla expozice (C_{max} a AUC) japonské populace tikagreloru o přibližně 40 % (20 % po úpravě na tělesnou hmotnost) vyšší ve srovnání s kavkazskou populací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje pro tikagrelor a jeho hlavní metabolit neprokázaly neakceptovatelné riziko nežádoucích účinků pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxikologických studií po jednorázovém a opakovaném podání dávky a hodnocení genotoxického potenciálu.

U několika zvířecích modelů byla pozorována gastrointestinální iritace v rozmezí klinicky relevantních expozic (viz bod 4.8).

Tikagrelor podávaný ve vysokých dávkách samicím laboratorním potkanům vykazoval zvýšený výskyt děložních tumorů (adenokarcinomy) a zvýšený výskyt jaterních adenomů. Pravděpodobným mechanismem vzniku děložních tumorů je hormonální nerovnováha, která může vést ke vzniku nádorů u laboratorních potkanů. Mechanismem pro tvorbu jaterních adenomů je pravděpodobně pro hlodavce specifická enzymová indukce v játrech. Z tohoto důvodu nejsou pozorované kancerogenní účinky pravděpodobně relevantní pro lidi.

U laboratorních potkanů byly pozorovány menší vývojové anomálie po podání dávek toxických pro matku (bezpečnostní poměr 5,1). U králíků bylo pozorováno mírné zpoždění vyzrávání jater a skeletu u plodů po podání vysoké dávky při absenci známek toxicity pro matku (bezpečnostní poměr 4,5).

Studie u laboratorních potkanů a králíků prokázaly reprodukční toxicitu, s mírně sníženým přírůstkem tělesné hmotnosti březích samic a sníženou životaschopností mláďat, sníženou porodní hmotností a zpomaleným růstem. Tikagrelor vyvolával nepravidelné cykly (převážně prodloužené) u samic laboratorních potkanů, ale neovlivnil celkovou plodnost samců a samic laboratorních potkanů. Farmakokinetické studie provedené s radioaktivně značeným tikagrelorem ukázaly, že se mateřská látka i její metabolity vylučují do mléka laboratorních potkanů (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E421)

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Magnesium-stearát (E470b)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Hypromelosa (E463)

Potah tablety

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Makrogol 400

Hypromelosa (E464)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Transparentní PVC-PVDC/Al blistr (se symbolem slunce/měsíce) po 10 tabletách; krabičky po 60 tabletách (6 blistrů) a 180 tabletách (18 blistrů).
- Transparentní PVC-PVDC/Al kalendářní blistr (se symbolem slunce/měsíce) po 14 tabletách; krabičky po 14 tabletách (1 blistr), 56 tabletách (4 blistry) a 168 tabletách (12 blistrů).
- Transparentní perforovaný jednodávkový PVC-PVDC/Al blistr po 10 tabletách; krabičky po 100x1 tableta (10 blistrů).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/656/001-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3.12.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

nebo

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Velká Británie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1. registrační dokumentace, předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, tak jak byly schváleny RMP uvedeného v modulu 1.8.2. schválené registrace a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný RMP předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný RMP předložen:

- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik,
- do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička s potahovanými tabletami 90 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Possia 90 mg potahované tablety
ticagrelorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ticagrelorum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100x1 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/656/001 60 potahovaných tablet
EU/1/10/656/002 180 potahovaných tablet
EU/1/10/656/003 14 potahovaných tablet
EU/1/10/656/004 56 potahovaných tablet
EU/1/10/656/005 168 potahovaných tablet
EU/1/10/656/006 100x1 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

possia 90 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Perforovaný jednodávkový blistr (100x1 tableta)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Possia 90 mg tablety
ticagrelorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr (10 tablet)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Possia 90 mg tablety
ticagrelorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

symbol slunce/měsíc

Přípavek již není

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Kalendářní blistr (14 tablet)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Possia 90 mg tablety
ticagrelorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Possia 90 mg potahované tablety ticagrelorum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v příbalové informaci:

Possia snižuje pravděpodobnost, že dostanete další srdeční příhodu nebo cévní mozkovou příhodu nebo že zemřete na komplikace spojené s postižením srdce nebo krevních cév.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Possia užívat

Neužívejte Possia

- Jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Krvácíte nebo jste nedávno krvácel/a uvnitř Vašeho těla, např. krvácení z vředu do žaludku nebo střeva.
- Máte středně závažnou až závažnou poruchu funkce jater.
- Užíváte některý z následujících léků: ketokonazol (používaný k léčbě plísňových infekcí), klaritromycin (používaný k léčbě bakteriálních infekcí), nefazodon (antidepresivum), ritonavir a atazanavir (p

selhání), cyklosporin (k potlačení vlastní imunity), chinidin a diltiazem (k léčbě poruch srdečního rytmu), betablokátory a verapamil (k léčbě vysokého krevního tlaku).

Nezapomeňte informovat lékaře nebo lékárníka zejména o užívání následujících léků, které zvyšují riziko krvácení:

- „protisrážlivé léky podávané ústy“ často označované jako léky na ředění krve zahrnující warfarin.
- nesteroidní protizánětlivé léky (ve zkratce NSAID) často užívané k odstranění bolesti, např. ibuprofen a naproxen.
- selektivní blokátory zpětného vychytávání serotoninu (ve zkratce SSRI) užívané k léčbě deprese, např. paroxetin, sertralin a citalopram.
- jiné léky, např. ketokonazol (používaný k léčbě plísňových infekcí), klaritromycin (používaný k léčbě bakteriálních infekcí), nefazodon (antidepresivum), ritonavir a atazanavir (používané k léčbě infekce HIV a AIDS), cisaprid (používaný k léčbě pálení

- Tablety můžete užívat v průběhu jídla i mimo jídlo.
- Na blistru si můžete zkontrolovat, kdy jste užil(a) poslední tabletu. Na blistru je vyznačeno slunce (ranní dávka) a měsíc (večerní dávka). Tak si připomenete, kdy jste užil(a) poslední dávku.

Jestliže jste užil(a) více Possia, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Possia než Vám bylo předepsáno, obraťte se na lékaře nebo jděte přímo do nemocnice. V tomto případě si vezměte Possia s sebou. Riziko krvácení může být zvýšené.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Possia

- Jestliže jste zapomněl(a) užít pravidelnou dávku, užijte až další dávku.
 - Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- </

- krvácení z pochvy, které je silnější, nebo se objevuje v jinou dobu než normální menstruační krvácení (méně časté).
- krvácení po operaci nebo z řezných ran a poranění, které je silnější než normální krvácení (časté)
- krvácení z žaludeční sliznice (vředu) (méně časté).
- krvácení z dásní (méně časté).
- krev v uchu (vzácné).
- vnitřní krvácení (vzácné).
- krvácení do kloubů vyvolávající bolestivý otok (vzácné).

Poradte se se svým lékařem, pokud máte:

- **Pocit dušnosti** – tento nežádoucí účinek je častý. Může to být v důsledku onemocnění Vašeho srdce nebo z jiných příčin, nebo může jít o nežádoucí účinek Possia. Pokud se dušnost zhoršuje nebo trvá delší dobu, řekněte to Vašemu lékaři. Lékař rozhodne o tom, zda je třeba dušnost léčit nebo provede potřebná vyšetření.

Jiné možné nežádoucí účinky

Časté (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

- Tvorba modřin.

Méně časté (postihují 1 až 10 pacientů z 1000)

- Alergická reakce – možnými známkami alergické reakce mohou být vyrážka, svědění kůže nebo otok obličeje nebo rtů/jazyka (viz bod 2: Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Possia užívat).
- Bolest hlavy.
- Pocit závratí nebo pocit točení hlavy.
- Bolest břicha.
- Průjem nebo nechutenství.
- Pocit na zvracení nebo zvracení.
- Kožní vyrážka (rash).
- Svědění.
- Zánět žaludku (gastritida).

Vzácné (postihují 1 až 10 pacientů z 10 000)

- Zápcha.
- Pocit brnění či píchání.
- Zmatenost.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak Possia uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru nebo krabičce za EXP (zkratka používaná pro dobu použitelnosti). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Possia obsahuje

- Léčivou látkou je ticagrelor (tikagrelor). Jedna potahovaná tableta obsahuje 90 mg ticagreloru.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: mannitol (E421), dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, sodná sůl karboxymethylškrobu, hypromelosa (E463), magnesium-stearát (E470b).
Potah tablety: hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171), mastek, makrogol 400, žlutý oxid železitý (E172).

Jak Possia vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná tableta: tablety jsou kulaté dvojitě vypuklé žluté potahované a na jedné straně jsou označeny „90“ nad „T“.

Possia se dodává v:

- standardních blistrech (se symboly slunce/měsíce) v krabičce po 60 a 180 tabletách.
- kalendářních blistrech (se symboly slunce/měsíce) v krabičce po 14, 56 a 168 tabletách.
- perforovaných blistrech v krabičce po 100x1 tabletě.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švédsko

Výrobce:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Švédsko

Výrobce:

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

NV AstraZeneca SA
Tél/Tel: + 32 2 370 48 11

България

AstraZeneca България ЕООД
Тел.: +359 2 971 25 33

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 654 9 6 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 10 68 71 500

España

Laboratorios Almirall, S.A.
Tel: + 00 34 93 31 28 748

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 609 7100

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: + 39 02 98011

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377 100

Lietuva

UAB AstraZeneca
Tel: +370 5 2660550

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 874 35 00

Portugal

Medintar Produtos Farmaceuticos, S.A.
Tel: + 351 21 499 74 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel: + 421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: + 358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky : <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován